



Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution



# Peut-on traiter les infections à E-BLSE par C3G et les EPC par carbapénèmes ?

**Journées Claude Bernard  
Jeudi 26 Novembre 2020**

Victoire de Lastours

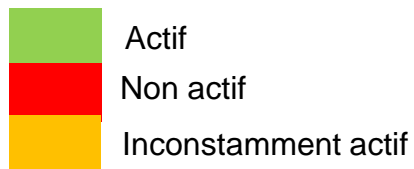
PU-PH, Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon  
UMR-1137, Infection Antimicrobiens, Modélisation et Evolution (IAME), Inserm / Université de Paris

# Conflits d'intérêt

- aucun

Classe d'Amber	C1G / C2G	C3G / C4G	Aztreonam	Carbapénèmes	Cefta + avibactam	Plazomicin	Cefiderocol	Varbobac +mero
A (E-BLSE)	Non actif	Non actif	Non actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif
A (KPC)	C3G vs BLSE -> objectif épargne pénèmes Carba vs EPC -> objectif efficacité						Actif	Actif
B (NDM, VIM, IMP)	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Non actif	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Non actif
D (OXA)	Non actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Actif	Actif	Actif	Non actif

\* Céphamycines actives le plus souvent sur la classe A  
# Ceftazidime/avibactam ; Cefotolozane/tazobactam  
Imipénème/relebactam ; Méropénème/Vaborbactam



## Les C3G dans les infections à EBLSE ?

$\beta$ -lactamases à spectre étendu: enzymes hydrolysant la majorité des  $\beta$ -lactamines, incluant les C3G (à un niveau variable)



**Table 1.** Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC $\leq$ 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

# C3G + inhibiteurs

## Activity of Sulbactam in Combination with Ceftriaxone In Vitro and in Experimental Endocarditis Caused by *Escherichia coli* Producing SHV-2-Like $\beta$ -Lactamase

BRUNO FANTIN,<sup>1</sup> BÉATRICE PANGON,<sup>1</sup> GILLES POTEL,<sup>1</sup> FRANÇOIS CARON,<sup>1</sup> ERIC VALLÉE,<sup>1</sup> JEAN-MARIE VALLOIS,<sup>1</sup> JACQUELINE MOHLER,<sup>2</sup> ANNE BURÉ,<sup>1</sup> ALAIN PHILIPPON,<sup>3</sup> AND CLAUDE CARBON<sup>1\*</sup>

TABLE 1. MICs and MBCs of netilmicin, sulbactam, and ceftriaxone against a strain of *E. coli* producing a SHV-2-like  $\beta$ -lactamase

Antibiotic	$5 \times 10^5$ CFU/ml		$5 \times 10^7$ CFU/ml	
	MIC ( $\mu$ g/ml)	MBC ( $\mu$ g/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	MBC ( $\mu$ g/ml)
Netilmicin	1	1	2	2
Sulbactam	64	64	64	128
Ceftriaxone	2	4	256	256
Ceftriaxone + sulbactam (4 $\mu$ g/ml)	0.12	0.25	8	32
Ceftriaxone + sulbactam (16 $\mu$ g/ml)	0.06	0.06	0.5	2

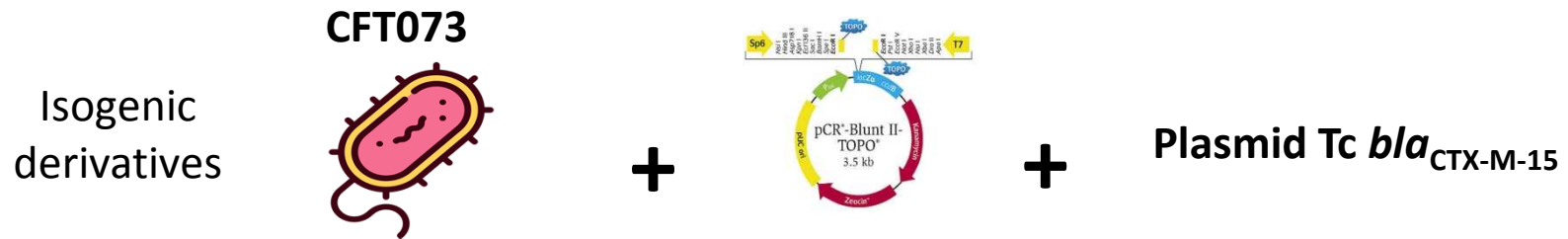
- Synergie *in vitro* et *in vivo* de l'association
- Effet inoculum majeur

# Cefotaxime and Amoxicillin-Clavulanate Synergism against Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Murine Model of Urinary Tract Infection

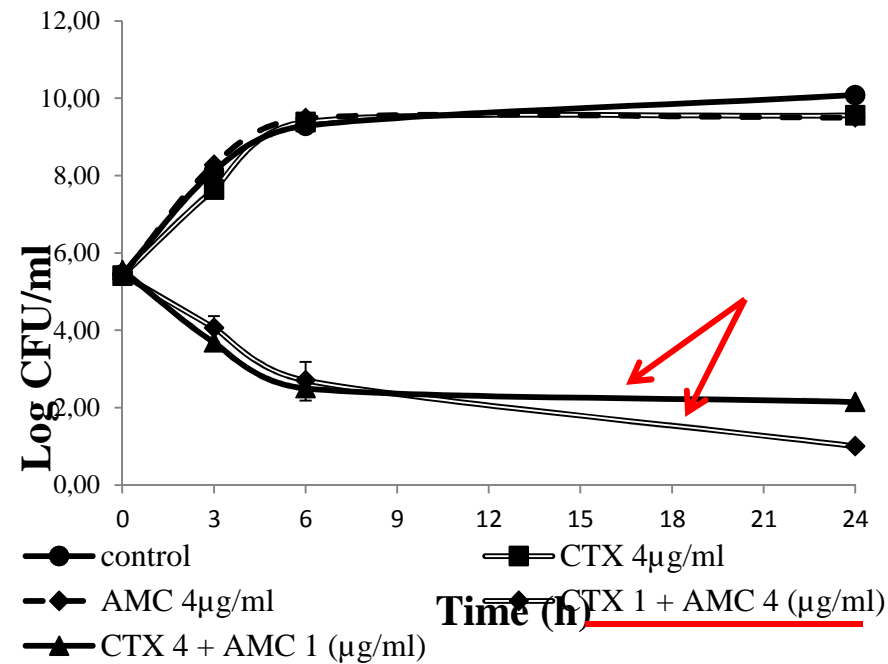
Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

B. Rossi,<sup>a,b</sup> J. F. Soubirou,<sup>a</sup> F. Chau,<sup>a</sup> L. Massias,<sup>a,c</sup> S. Dion,<sup>a</sup> R. Lepeule,<sup>a</sup> B. Fantin,<sup>a,b</sup> A. Lefort<sup>a,b</sup>

INSERM UMR1137, IAME, Paris<sup>a</sup>; AP-HP, Hôpital Beaujon, Service de Médecine Interne, Clichy, France<sup>b</sup>; AP-HP, Hôpital Bichat, Laboratoire de Toxicologie-Pharmacocinétique, Service de Pharmacie, Paris, France<sup>c</sup>



CMI CTX = 1024 mg/L  
AMC=256 mg/L





9 log CFU  
in the bladder



l'utilisation de l'association AAC + céfixime peut s'envisager après avis  
spécialisée pour le relais oral d'un traitement d'une PNA à *E. coli* BLSE,

CTX-AMC 5:1, 100 mg/kg q4h	1.60 (1.50–2.91) <sup>c,d,e</sup>	9/13 <sup>c</sup>	1.60 (1.52–5.21) <sup>c,d,ef</sup>	10/17 <sup>c,d,ef</sup>
IMP, 100 mg/kg q2h	1.87 (1.53–5.25) <sup>c</sup>	6/14 <sup>c</sup>	1.60 (1.52–4.65) <sup>c,d,ef</sup>	12/15 <sup>c,d,ef</sup>

- Association intéressante dans le traitement des Infections urinaires à E-BLSE
- Même en cas de CTX-M hautement résistantes

# Carbapénèmes pour les EPC?

Classe d'Amber	C1G / C2G	C3G / C4G	Aztreonam	Carbapénèmes	Cefta + avibactam	Plazomicin	Cefiderocol	Varbobac+ mero
A (E-BLSE)	Non actif	Non actif	Non actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif
<b>EPC</b>								
A (KPC)	Non actif	Non actif	Non actif	Non actif	Actif	Actif	Actif	Actif
B (NDM, VIM, IMP)	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Non actif	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Non actif
D (OXA)	Non actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Actif	Actif	Actif	Non actif

\* Céphamycines actives le plus souvent sur la classe A  
 # Ceftazidime/avibactam ; Cefotolozane/tazobactam  
 Imipénème/relebactam ; Méropénème/Vaborbactam

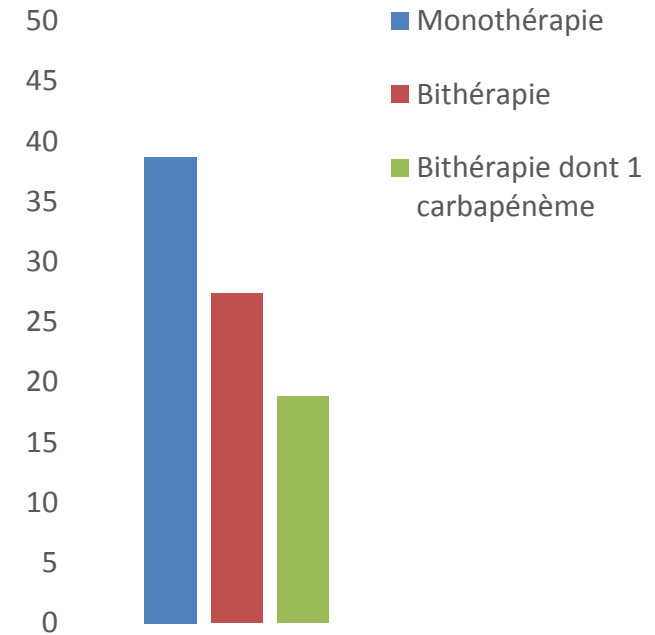
	Actif
	Non actif
	Inconstamment actif



## Bactériémies à KP-C, Italie

	P-Value	OR
Monotherapy	.02	1.59 (1.06–2.38)
Tigecycline	.28	1.32 (.81–2.16)
Colistin	.37	1.25 (.77–2.03)
Gentamicin	.09	1.98 (1.21–3.23)
Combination therapy	.02	0.62 (.41–.94)
2-drug combinations	.91	0.97 (.64–1.48)
Tigecycline + colistin	.22	0.68 (.35–1.32)
Tigecycline + gentamicin	.53	1.22 (.66–2.25)
Other 2-drug combinations <sup>e</sup>	.54	1.17 (.71–1.95)
3-drug combinations	.009	0.36 (.15–.92)
Tigecycline + colistin + meropenem	.009	0.27 (.07–1.01)
Other 3-drug combinations <sup>f</sup>	.47	0.67 (.21–2.21)

## Bactériémies à KP-C, Grèce



Taux de mortalité

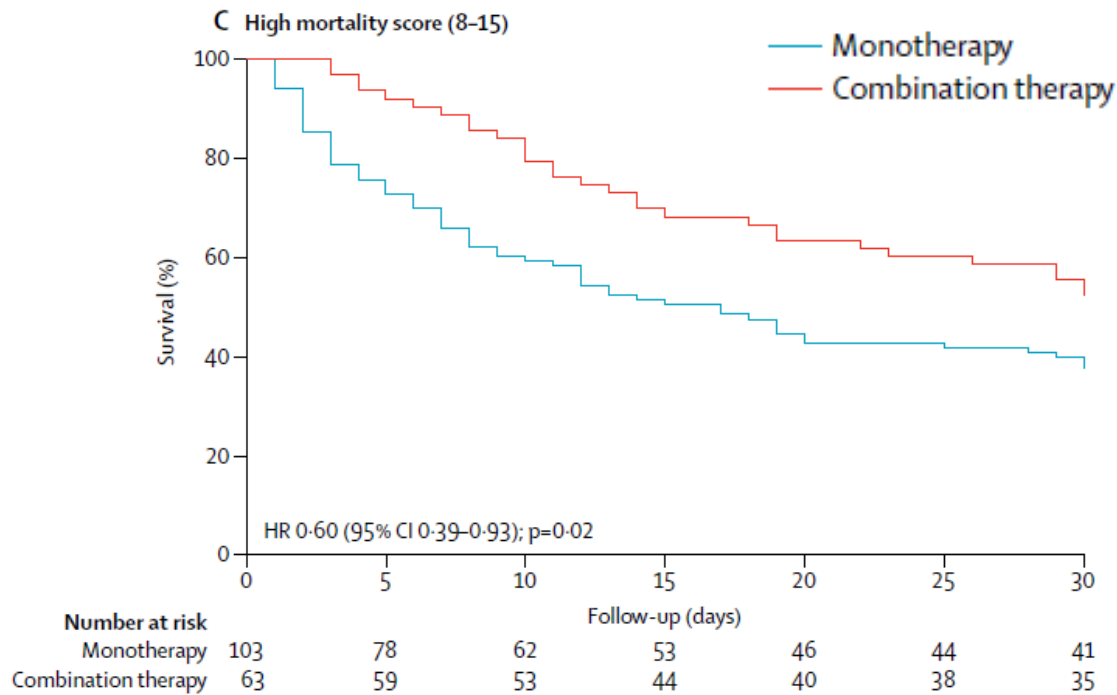
Mortalité majeure (35%)

Traitement combiné 2 antibiotiques au moins, en particulier avec carbapénèmes

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Lancet Infect Dis 2017;

480 bactériémies à EPC

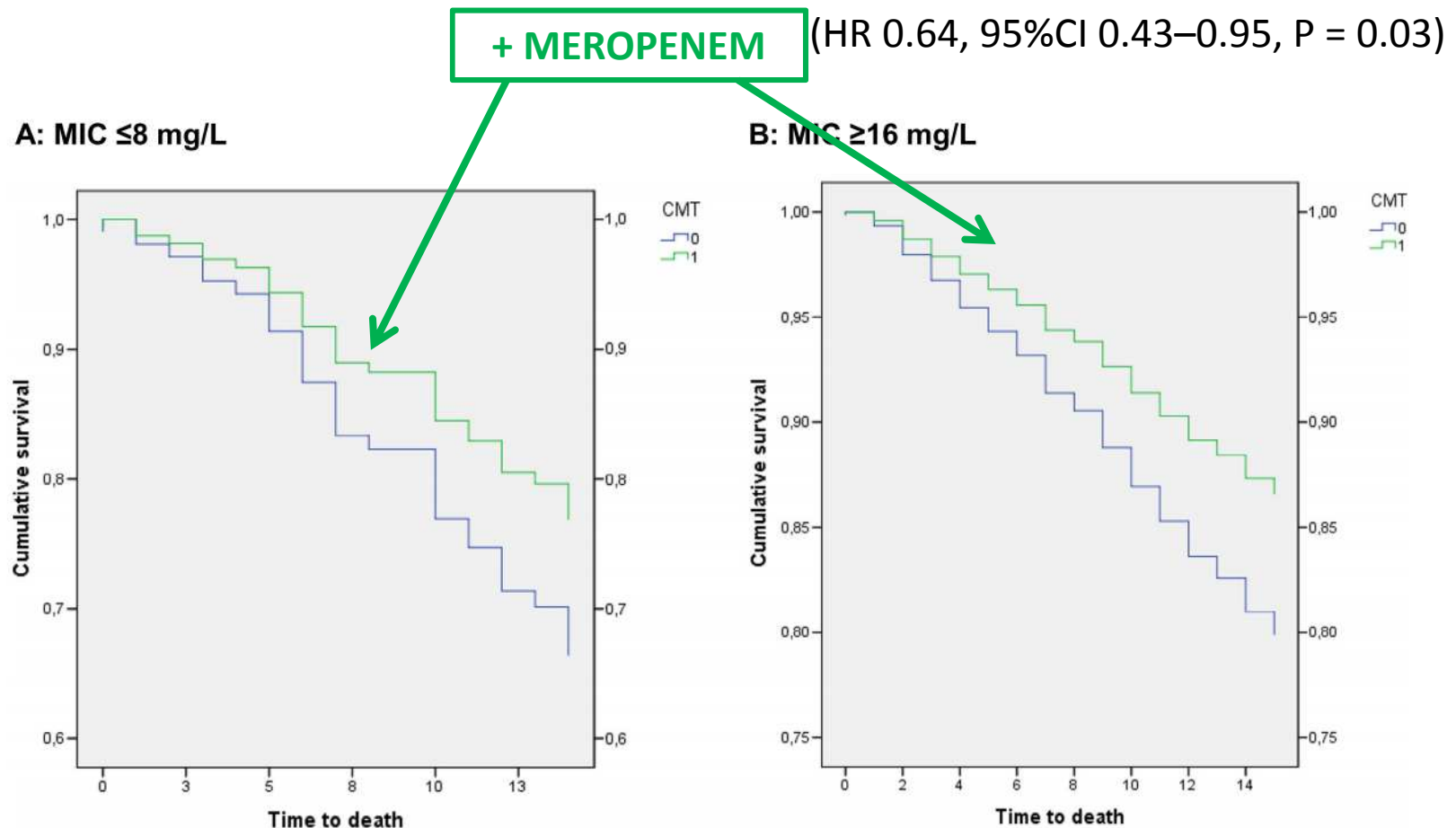


Type of carbapenemase	..	..
OXA-48	57 (17%)	12 (13%)
KPC	253 (74%)	76 (81%)
Metallo-β-lactamases	33 (10%)	6 (6%)
VIM	30 (9%)	6 (6%)
Other	3 (1%)	0

	All patients (n=343)	Low-mortality score (0-7; n=177)	High-mortality score (8-15; n=166)
<b>Combination therapy*†</b>			
Any	47/135 (35%)	17/72 (24%)	30/63 (48%)
Tigecycline included	29/82 (35%)	10/45 (22%)	19/37 (51%)
Colistin included	28/74 (38%)	11/36 (31%)	17/38 (45%)
Aminoglycosides included	19/56 (34%)	4/27 (15%)	15/29 (52%)
<b>Carbapenem included</b>	<b>14/37 (38%)</b>	<b>4/19 (21%)</b>	<b>10/18 (56%)</b>
Fosfomycin included	3/9 (33%)	1/4 (25%)	2/5 (40%)
Others	6/17 (35%)	3/11 (27%)	3/6 (50%)

# Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

- Etude rétrospective italienne, 565 bactériémies à KP (KPC), score de propension

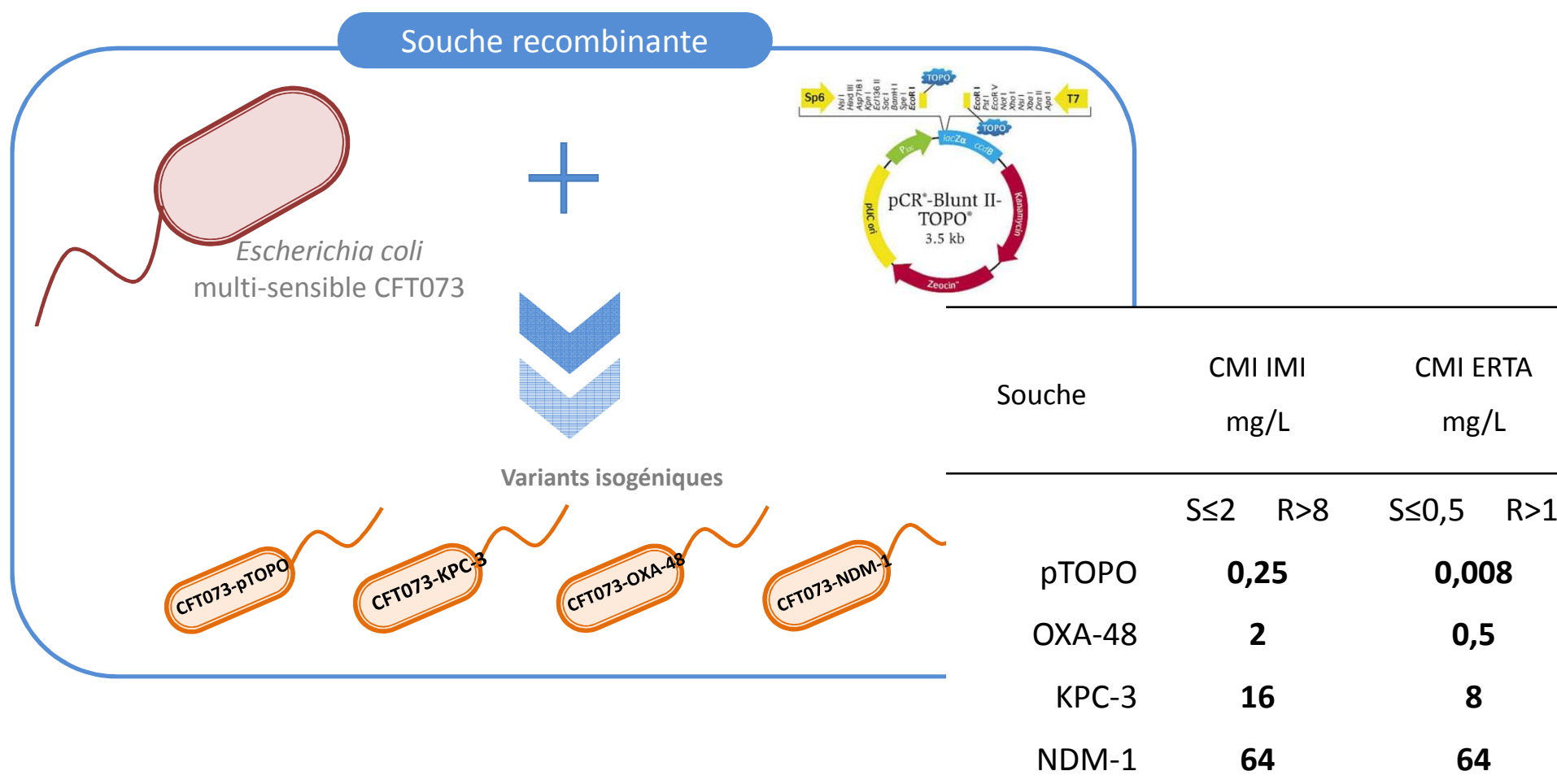


CMI mero =  $2 \leq S$  ;  $R > 8$

# Analysis of Paradoxical Efficacy of Carbapenems against Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in a Murine Model of Lethal Peritonitis

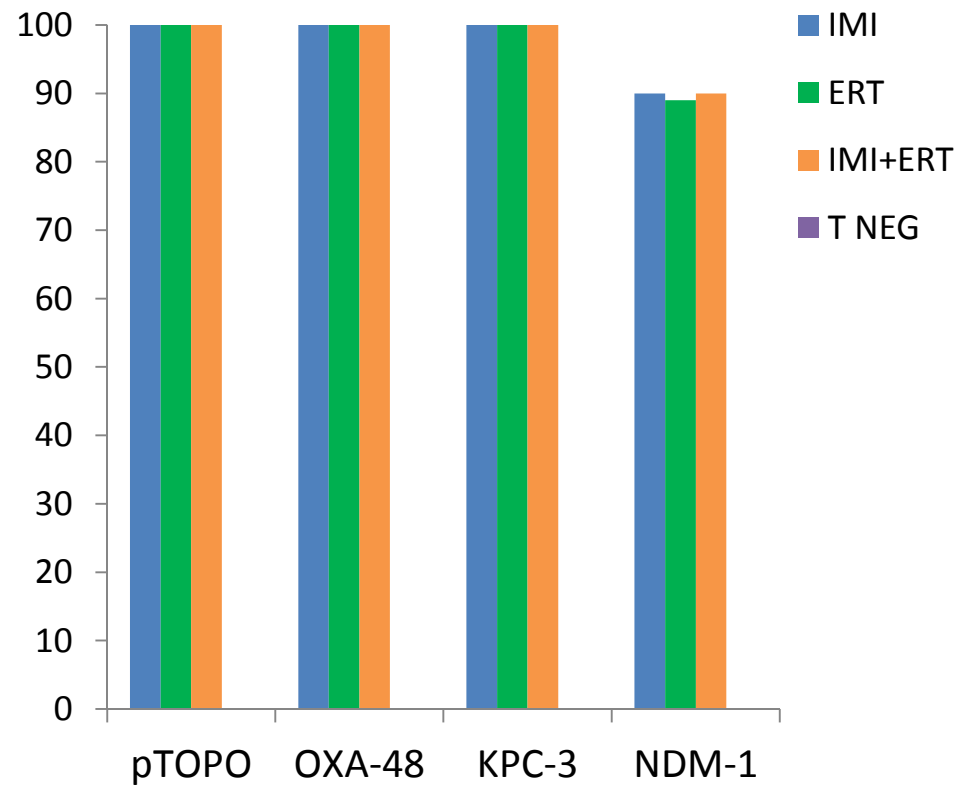
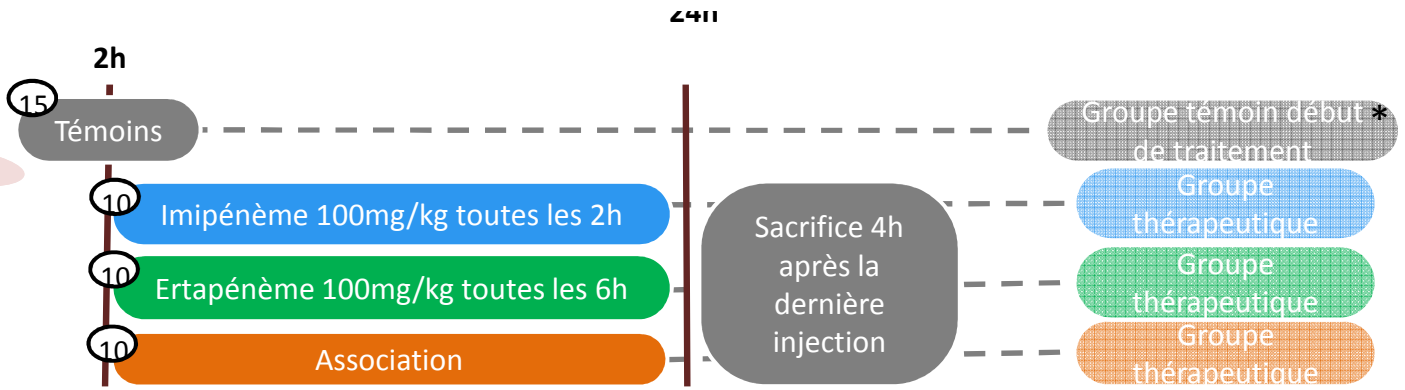
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

Ariane Roujansky,<sup>a</sup> Victoire de Lastours,<sup>a,b,c</sup> François Guérin,<sup>d</sup> Françoise Chau,<sup>a</sup> Geoffrey Cheminet,<sup>a</sup> Laurent Massias,<sup>a,e</sup> Vincent Cattoir,<sup>f,g</sup> Bruno Fantin<sup>a,b,c</sup>

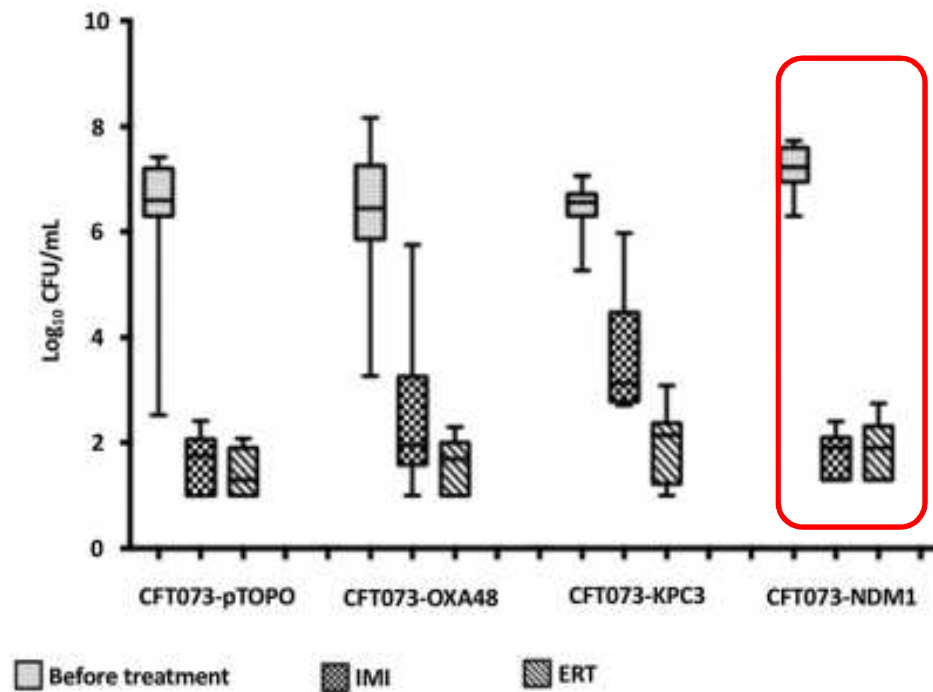


Injection 250µL  
intra-péritonéale

pTOPO OXA-48 KPC-3



Survie souris à H24

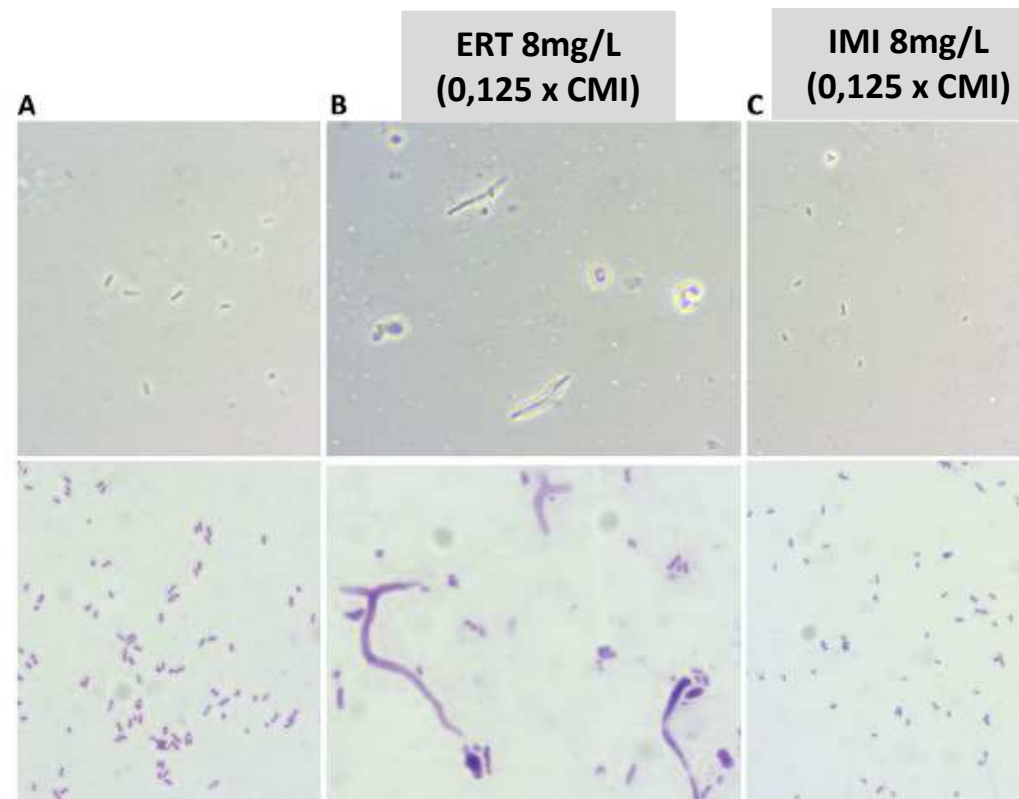


**FIG 1** Bacterial counts in peritoneal fluid before treatment and after 24 h treatment with IMP or ERT for each strain. Results are expressed in log<sub>10</sub> CFU/ml.

Antibiotic	Species	Regimen	Strain	<i>fT</i> > MIC (%)
ERT	Human	1 g q 24 h	TOPO	100
	Mouse	100 mg/kg q 6 h	TOPO	100
			OXA-48	14
			KPC-3	0
			NDM-1	0
IMP	Human	1 g q 8 h	TOPO	100
	Mouse	100 mg/kg q 2 h	TOPO	100
			OXA-48	65
			KPC-3	40
			NDM-1	0

# Comment est-ce possible?

- Pas d'effet carry-over
- Pas de perte de plasmide
- Pas d'impact de la liaison protéique
- Pas de perte de fitness *in vivo* de souches résistantes
- Pas de différence d'expression de la NDM1 *in vivo*



Roujansky AAC 2020

**FIG 5** Photographs of rod-shaped NDM-1-producing *E. coli* after 24 h growth in MH medium with no antibiotic (A), ERT at 8 mg/liter ( $0.125 \times \text{MIC}$ ) (B), or IMP at 8 mg/liter ( $0.125 \times \text{MIC}$ ) (C). Photographs were taken using a light microscope at magnification of  $\times 1,000$  before (upper) and after (lower) Gram staining.

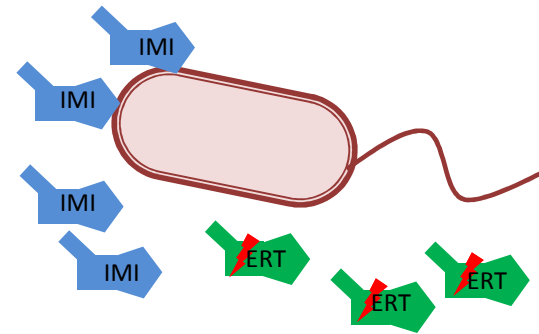
**Effet antibactérien de concentration sub-inhibitrices de carbapenems *in vivo***

# Double carbapenem as a rescue strategy



Hypothèse du substrat suicide

**Affinité plus forte des carbapénèmases pour l'ertapénème**

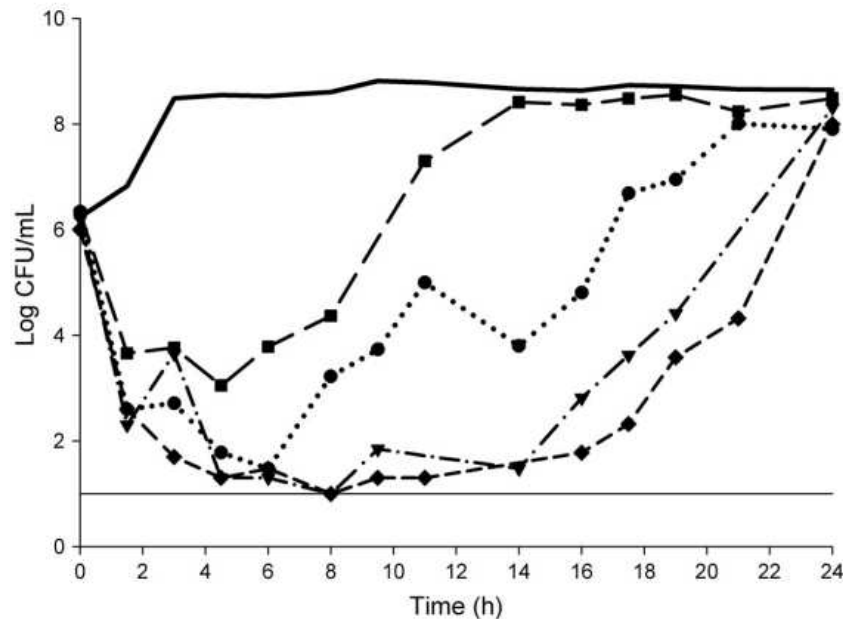




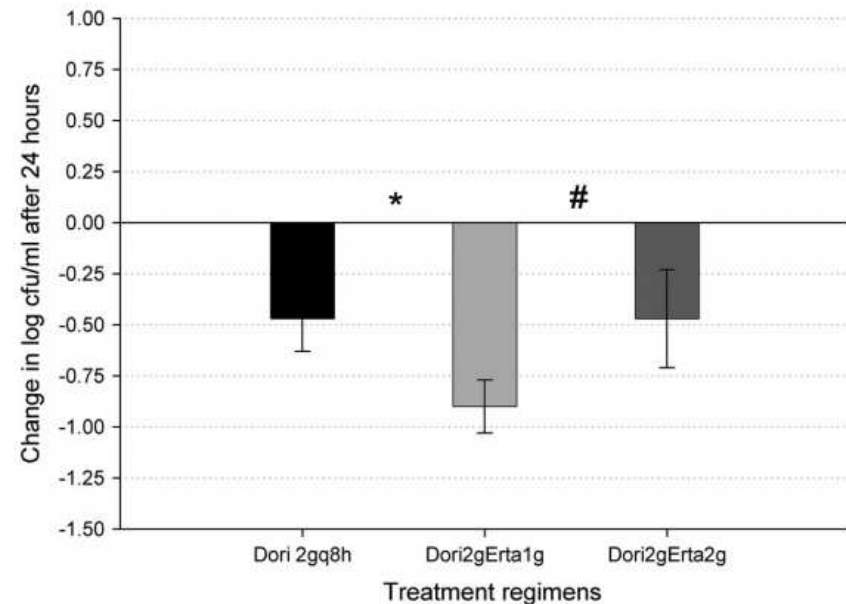
# Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*<sup>∇</sup>

Catharine C. Bulik<sup>1</sup> and David P. Nicolau<sup>1,2\*</sup>

Center for Anti-Infective Research and Development<sup>1</sup> and Division of Infectious Diseases,<sup>2</sup>  
Hartford Hospital, Hartford, Connecticut 06102



CMI Doripenem = 4mg/L  
ertapenem = 64mg/L

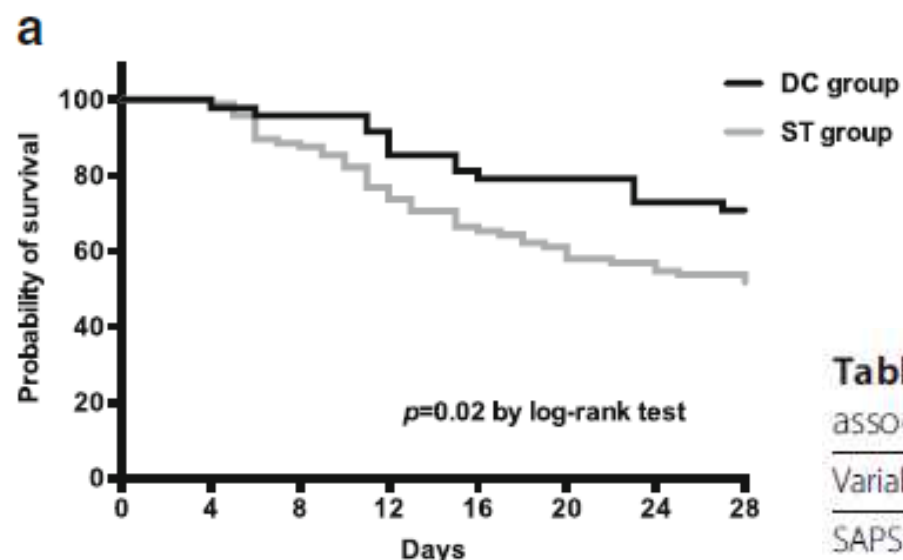


Modèle infection cuisse souris



# Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study

Gennaro De Pascale<sup>1,6\*</sup>, Gennaro Martucci<sup>2</sup>, Luca Montini<sup>1</sup>, Giovanna Panarello<sup>2</sup>, Salvatore Lucio Cutuli<sup>1</sup>, Daniele Di Carlo<sup>3</sup>, Valentina Di Gravio<sup>1</sup>, Roberta Di Stefano<sup>4</sup>, Guido Capitanio<sup>2</sup>, Maria Sole Vallecocchia<sup>1</sup>, Piera Polidori<sup>4</sup>, Teresa Spanu<sup>5</sup>, Antonio Arcadipane<sup>2</sup> and Massimo Antonelli<sup>1</sup>



48 DC + SOC  
96 SOC therapy  
90% KPC  
Pas de données de CMI des pénèmes  
CJP : mortalité à J30

**Table 4** Multivariable logistic regression analysis of factors associated with 28-day mortality

Variable	$p$ value	OR (95% CI)
SAPS II score	<0.01	1.08 (1.04–1.23)
SOFA score	≤0.01	1.36 (1.33–1.63)
Double carbapenem treatment	0.02	0.33 (0.13–0.87)

# Au total

Effet antibactérien de concentrations sub-inhibitrices de carbapenems *in vivo*

- Mis en évidence expérimentalement
- Concorde avec bénéfice clinique retrouvé même lorsque CMI souches élevée
- Mécanismes à ce jour méconnus